

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL
PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

출원번호 :
Application Number

10-2003-0042826

출원년월일 :
Date of Application

2003년 06월 27일
JUN 27, 2003

출원인 :
Applicant(s)

영진약품공업주식회사 외 1명
YUNGJIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., et al.



2004 년 06 월 25 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2003.06.27
【발명의 명칭】	신규한 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그의 제조 방법
【발명의 영문명칭】	NOVEL CEPHALOSPORIN DERIVATIVES, ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND MANUFACTURING PROCESS THEREOF
【출원인】	
【명칭】	영진약품공업주식회사
【출원인코드】	1-1998-002822-5
【출원인】	
【명칭】	한국과학기술연구원
【출원인코드】	3-1998-007751-8
【대리인】	
【명칭】	특허법인 아주(대표변리사 정은섭)
【대리인코드】	9-2001-100005-9
【지정된변리사】	정은섭
【포괄위임등록번호】	2003-044936-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김성규
【성명의 영문표기】	KIM, SUNG GYU
【주민등록번호】	590804-1829415
【우편번호】	301-050
【주소】	대전광역시 중구 선화동 149-6
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이정민
【성명의 영문표기】	LEE, JEONG MIN
【주민등록번호】	661209-1520225

- 【우편번호】** 442-400
【주소】 경기도 수원시 팔달구 망포동 엘지빌리지 102동 208호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 전종옥
【성명의 영문표기】 JEUN, JONG OK
【주민등록번호】 510602-1548017
【우편번호】 441-090
【주소】 경기도 수원시 권선구 고등동 38-3호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 손상권
【성명의 영문표기】 SOHN, SANS KWON
【주민등록번호】 701119-1386116
【우편번호】 440-320
【주소】 경기도 수원시 장안구 율전동 319 신일아파트 106동 1303호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 최경일
【성명의 영문표기】 CHOI, KYUNG IL
【주민등록번호】 590131-1149510
【우편번호】 139-221
【주소】 서울특별시 노원구 중계1동 롯데우성아파트 109-807
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 김중협
【성명의 영문표기】 KIM, JOONG HYUP
【주민등록번호】 440305-1024213
【우편번호】 472-709
【주소】 경기도 남양주시 도농동 부영 그린타운 109-1704
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

남길수

【성명의 영문표기】

NAM, GHIL SOO

【주민등록번호】

621202-2233527

【우편번호】

139-231

【주소】

서울특별시 노원구 하계1동 352 학여울 청구아파트 102-1001

【국적】

KR

【심사청구】

청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
인 아주(대표변리사 정은섭) (인) 특허법

【수수료】

【기본출원료】

20 면 29,000 원

【가산출원료】

30 면 30,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

8 항 365,000 원

【합계】

424,000 원

【첨부서류】

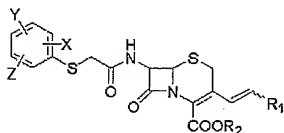
1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규한 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 화합물은 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 (MRSA)를 포함하는 그람양성균에 대해 우수한 항균 작용을 나타내므로, 항생제로써 유용하게 사용될 수 있다.

【화학식 (I)】



상기 식에서, X, Y 및 Z는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로게노알킬, C₁₋₆ 알콕시 알킬 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬을 나타내고;

R₁은 하기 화학식 (A)로 표시되는 3-위치가 치환된 이소옥사졸 화합물이며;

【화학식 (A)】



(여기서, Q는 세팔로스포린계 화합물에 유용한 치환기로써, 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 카르복시산, 에스테르, 카르바모일옥시, 카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬옥시, 할로겐이 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로고리 치환체를 나타낸다.)

R₂는 수소, 카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 기, 염을 만드는 원자 또는 카르복시기의 보호기를 나타낸다.

【색인어】

세팔로스포린, 이소옥사졸, 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스, 항균 활성

【명세서】

【발명의 명칭】

신규한 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그의 제조 방법 (NOVEL CEPHALOSPORIN DERIVATIVES, ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND MANUFACTURING PROCES THEREOF}

【발명의 상세한 설명】

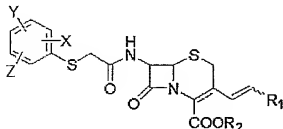
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규한 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그의 제조 방법에 관한 것으로, 더욱 상세하게는, 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MRSA)를 포함하는 그람양성균에 대해 우수한 항균 작용을 나타내므로, 항생제로써 유용하게 사용될 수 있는 하기 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그의 제조 방법에 관한 것이다 :

<2> [화학식 (I)]

<3>



<4> 상기 식에서, X, Y 및 Z는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로게노알킬, C₁₋₆ 알콕시 알킬 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬을 나타내고;

<5> R₁은 하기 화학식 (A)로 표시되는 3-위치가 치환된 이소옥사졸 화합물이며;

<6> [화학식 (A)]

<7>



<8> (여기서, Q는 세팔로스포린계 화합물에 유용한 치환기로써, 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 카르복시산, 에스테르, 카르바모일옥시, 카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬옥시, 할로젠이 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로고리 치환체를 나타낸다.)

<9> R₂는 수소, 카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 기, 염을 만드는 원자 또는 카르복시기의 보호기를 나타낸다.

<10> 세팔로스포린계 항생제는 인체 및 동물에 있어서, 병원성 박테리아에 의한 감염성 질환을 치료하는데 널리 사용되며, 특히, 페니실린 등과 같은 다른 종류의 항생제에 내성이 있는 박테리아에 의해 야기된 질병의 치료와, 페니실린 과민성 환자를 치료하는데 유용하다.

<11> 그런데, 이러한 세팔로스포린계 항생제의 항균 활성은 세펩 고리의 3-위치

또는 7-위치에 존재하는 치환기의 종류에 따라 크게 영향을 받는다는 사실이 종래부터 널리 알려져 있다. 한편, 감염성 질환을 치료하는 대부분의 경우에 있어서는, 그람양성균 및 그람음성균 모두에 대해 항균 활성을 나타내는 항생제를 사용하는 것이 바람직하므로, 광범위한 종류의 그람양성균 및 그람음성균에 대하여 우수한 항균 활성을 가지는 항생제를 개발하기 위하여, 3- 또는 7-위치에 다양한 치환기가 도입된 수많은 세팔로스포린 항생제들이 연구되어 왔다.

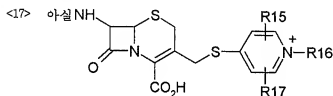
<12> 특히, 세프트락심 (Cefotaxime, 미국 특허 제 4098888 호), 세프메녹심 (Cefmenoxime, 일본 특허 공개 제 7675066 호) 등의 소위 제 3 세대 세팔로스포린 항생제들과, 세페핌 (Cefepime, 미국 특허 제 4910301 호) 등의 소위 제 4 세대 세팔로스포린 항생제들이 대표적인 세팔로스포린계 항생제로써 널리 사용되어 왔는데, 이들은 세렘 고리의 7-위치에 아미노티아졸릴-(치환 또는 비치환된)히드록시이미노아세틸 그룹 등의 구조를 가지며, 그람음성균과 그람양성균에 대해 광범위한 항균 스펙트럼을 가지는 뛰어난 항균 작용을 나타내는 물질이다.

<13> 그러나 최근 들어, 의약 저항성을 가지며, 임상학적으로도 중요한 의미를 가지는 그람양성 박테리아균의 종류가 점차 증가하고 있어서, 이에 대한 적당한 치료제를 찾는 것이 심각한 문제로 대두되고 있다. 특히, 상술한 제 3, 4 세대 항생제를 역시, 최근에 임상적인 문제를 야기하는 내성 균주에 대해 만족할 만한 약효를 보이지 못하고 있어서, 이들 내성 균주에 대하여 강한 활성을 가지는 항생제의 개발이 절실히 요구되고 있으며, 그 중에서도 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(MRSA) 균주에 강한 활성을 지니는 항생제의 개발이 동 분야 연구의 주된 과제로 등장하고 있다.

<14> 이러한 요구에 따라, 종래부터 상기 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 균주에 대한 항균 활성을 가지는 세팔로스포린 항생제가 다수 제시된 바 있다.

<15> 우선, 유럽 특허 공개 EP 96-72742 호에는 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 균주에 대해 강한 활성을 가지는 세팔로스포린계 화합물로서, 하기 화학식 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 세렘 고리의 7-위치에 아실기를 도입하고, 3-위치에 피리딘 계열의 치환기를 도입한 화합물이 개시된 바 있다 :

<16> [화합물 2]



<18> 상기 식에서, 아실 치환체는 $\text{Ar-S-CH}_2\text{-CO-}$ 이고, 여기서 Ar은 소수성의 치환된 페닐, 피리딜 또는 벤즈티아졸기를 나타내고;

<19> R15 및 R16 은 각각 수소, 알킬 또는 아미노알킬카보닐아미노를 나타내며;

<20> R17은 치환된 지방족, 방향족, 아릴지방족 또는 당 부분을 가진 기를 나타낸다.

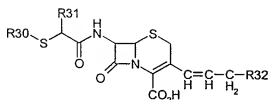
<21> 상기 화학식 2의 화합물은 세렘 고리의 7-위치에 아릴티오아세틸아미노기($\text{Ar-S-CH}_2\text{-CO-}$)가 치환되어 있으므로, 7-위치에 있는 치환체의 종류에 있어서는 본 발명의 화합물과 유사한 점이 있으나, 본 발명의 화합물은 세렘 고리의 3-위치에 (3-치환 이소옥사졸-5-일)비닐기가 도입되어 있는데 비하여, 상기 화학식 2의 화합물은 3-위치에, 헤테로방향족 고리가 결합된 티오아릴기가 치환되어 있어서, 3-위치에 있는 치환체의 종류에 있어서 본 발명의 화합물과 전혀 상이하다.

<22> 또한, 상기 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 균주에 대하여 강한 활성을 나타내는 세팔로스포린계 화합물의 다른 예로서, 세렘 고리의 7-위치에 아실기를 도입하고, 3-위치

에 프로페닐 사슬로 연결된 4급 암모늄 계열을 도입하려는 시도가 있었는데, 그 대표적인 특허로서 하기 화학식 3의 화합물을 개시하고 있는 국제 공개 공보 WO 99-67255호가 있다 :

<23> [화학식 3]

<24>



<25> 상기 식에서,

<26> R30 은 분자량 400을 초과하지 않는 유기물이고;

<27> R31 은 수소, 저급 알킬 또는 페닐기를 나타내고;

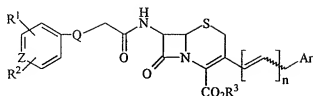
<28> R32 는 2급, 3급 또는 4급 질소원자가 프로페닐기에 직접 연결되고 분자량이 400을 넘지 않는 유기물을 나타낸다.

<29> 상기 화학식 3의 화합물은 세렘 고리의 3-위치에, 프로페닐 사슬이 여러 가지 질소 원자와 결합된 유기물이 도입되어 있으나, 이 역시 본 발명의 화합물에서 3-위치에 있는 치환체, 즉, (3-치환 이소옥사졸-5-일)비닐기와는 전혀 상이한 것이다.

<30> 마지막으로, 한국특허공개 제 2002-5423 호에는 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 균주 등의 그람 양성균에 대해 강한 항균 활성을 가지는 화합물로서, 하기 화학식 4와 같은 세팔로스포린계 화합물이 공지된 바 있다 :

<31> [화학식 4]

<32>

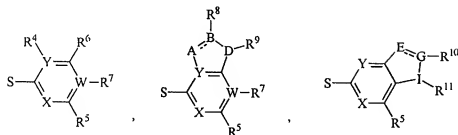


<33> 상기 식에서,

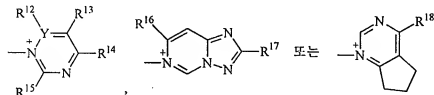
<34> n 은 0 또는 1 의 정수를 나타내고;

<35> Ar 은 하기 구조식의 헤테로아릴을 나타낸다 :

<36>



<37>



<38> (여기서, X, Y, W, A, B, D, E, G 및 I 는 각각 독립적으로 N 또는 C를 나타내나, 단, 6 원환은 피리미딘 구조를 형성한다).

<39> 상기 화학식 4의 화합물과 같은 경우에는, 세캡 고리의 3-위치에, 메틸렌 또는 프로페닐기와 여러 가지 헤테로 방향족 고리가 결합된 치환체가 도입되어 있기는 하나, 이러한 화합물에 도입된 헤테로 방향족 고리는 모두, 본 발명의 3-위치에 도입된 이소옥사졸기와는 전혀 상이한 것으로, 상기 화합물 역시, 3-위치에 있는 치환체의 종류에 있어서 본 발명의 화합물과는 전혀 상이하다.

<40> 즉, 종래에 공지된 어떠한 문헌을 보더라도, 본 발명의 화합물과 같이 세펩 고리의 3-위치에 (3-치환 이소옥사졸-5-일)비닐기가 도입된 세팔로스포린 화합물이 도입된 예는 찾아볼 수 없다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<41> 이에 본 발명자들은 메티실린 내성 스태필로코쿠스 아우레우스 균주 등의 그람 양성균에 대하여 광범위한 항균 활성을 나타내는 세팔로스포린 화합물을 개발하기 위하여 집중 연구한 결과, 세펩 고리의 3-위치에 (3-치환 이소옥사졸-5-일)비닐기를 도입함으로써, 상기한 목표를 달성할 수 있다는 사실을 밝혀내고 본 발명을 완성하게 되었다.

<42> 따라서, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 신규한 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그의 제조 방법을 제공하는 것을 주된 목적으로 한다.

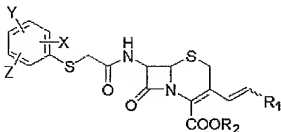
<43> 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 (I)의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 항균 제 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

<44> 이러한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염을 제공한다 :

<45> [화학식 (I)]

<46>



<47> 상기 식에서, X, Y 및 Z는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로게노알킬, C₁₋₆ 알콕시 알킬 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬을 나타내고;

<48> R₁은 하기 화학식 (A)로 표시되는 3-위치가 치환된 이소옥사졸 화합물이며;

<49> [화학식 (A)]

<50>



<51> (여기서, Q는 세팔로스포린계 화합물에 유용한 치환기로써, 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 카르복시산, 에스테르, 카르바모일옥시, 카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬옥시, 할로젠이 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로고리 치환체를 나타낸다.)

<52> R₂는 수소, 카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 기, 염을 만드는 원자 또는 카르복시기의 보호기를 나타낸다.

<53> 상술한 바와 같이, 본 발명에 의한 화학식 (I)의 화합물은 세펩 고리의 3-위치에 (3-치환 이소옥사졸-5-일)비닐기가 도입되어 있음을 특징으로 하는 세팔로스포린계 화합물로써, 후

술할 실시예 및 시험예를 통해서도 알 수 있는 바와 같이, 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우 레우스 균주를 포함하는 여러 가지 그람 양성균에 대하여 우수한 항균 활성을 갖는다.

<54> 이하 본 발명에 의한 상기 화학식 (I)의 화합물에 대하여 좀 더 상세히 설명하기로 한다.

<55> 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물에 있어서, R_1 은 하기 화학식 (A)로 표시되는 3-위치가 치환된 이소옥사졸 화합물이 되고, 상기 이소옥사졸기에 치환된 Q는 세팔로스포린계 화합물에 대한 치환기로써 유용한, 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 할로젠이 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로고리 치환체 등으로 될 수 있다.

<56> 그런데, 여기서 할로젠이라 함은 일반적으로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 말한다.

<57> 또한, 상기 헤테로고리 치환체로는 불포화된 5 또는 6 원환의 헤테로고리를 사용할 수 있는데, 이 때 헤테로고리는 산소, 황 또는 질소 원자를 적어도 한 개 이상 포함하고 있는 구조를 의미한다. 이러한 헤테로고리 치환체의 대표적인 예로서는 치환 또는 비치환된 티아졸릴티오, 이소티아졸릴티오, 티아디아졸릴티오, 트리아졸릴티오, 트리아지닐티오, 테트라졸릴티오, 트리아졸로피리미디닐티오, 1-치환된 피리디늄-4-일-티오 등을 들 수 있다. 여기서 피리디늄기는 1-위치에 C_{1-6} 알킬, 히드록시 알킬, 알콕시 알킬, 카르복시 알킬, 술폰일 알킬, 카르바모일 알킬 및 치환 또는 비치환된 1-2개의 치환기가 도입된 아미노알킬기 등이 치환될 수 있다.

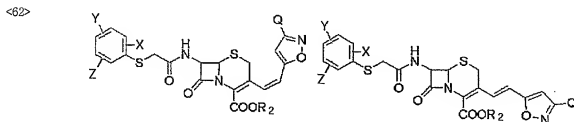
<58> 또한, 상기 본 발명의 화합물에 있어서, R_2 는 수소, 카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 기, 염을 만드는 원자 또는 카르복시기의 보호기로 될 수 있는 바, 여기서 카르복시기의 보호기라 함은 세팔로스포린계 화합물에서 분자의 다른 부분에 특별히 나쁜 영향을 미치

지 않으면서 도입 또는 제거될 수 있는 작용기를 뜻한다. 이러한 카르복시기의 보호기에 대한 대표적인 예로써는, 치환 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬기(예를 들어, 메틸, 메톡시메틸, 에틸, 메톡시에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 헥실 에스테르) 또는 아릴기(예를 들어, 페닐, 인다닐, 벤질, 시아노벤질, 할로벤질, 메틸벤질, 니트로벤질, 파라-메톡시 벤질, 페닐벤질)를 들 수 있다.

<59> 또한, 상기 본 발명의 화합물에 있어서는, R₂의 위치에 "카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 작용기"가 치환됨으로써, 경구용 제제 또는 주사용 제제 등의 형태로 투여되어 생체 내에서 항생제로서의 활성을 나타낼 수 있는 카르복시 유도체, 즉, 에스테르의 형태로 제조될 수 있는 바, 이와 같은 카르복시기의 유도체로는, 예를 들어, 1-치환된 C₃₋₁₂ 알킬 에스테르로써 주지된 것, 알카노일 옥시 알킬 에스테르(좀 더 구체적으로는, 아세톡시 메틸, 아세톡시 에틸, 프로피오닐 옥시 에틸, 피발로일 옥시 에틸, 테트라히드로퓨릴, 테트라히드로피라닐 에스테르), C₃₋₈ 알콕시 포르밀 옥시 알킬 에스테르(에톡시 카르보닐 옥시 에스테르), 치환된 C₇₋₁₅ 아르알킬 에스테르(페나실, 인다닐 에스테르) 또는 2-알케닐에스테르(알릴, 2-옥소-1, 3-디옥솔-4-일 메틸에스테르) 등을 들 수 있다.

<60> 상기 염을 만드는 원자로는 세팔로스포린계 화합물에 대한 무기염 또는 유기염을 만들 수 있는 원자를 모두 사용할 수 있는데, 대표적인 무기염으로써 나트륨 및 칼륨염을 들 수 있으며, 유기염으로서는 알킬아민의 염(에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민과 같은 저급알킬아민), 방향족 아민의 염(아닐린, 디에틸아닐린 등의 염) 및 방향족 염기의 염(예를 들어, 피콜린, 루티딘, 퀴놀린 등의 염)을 들 수 있다.

<61> 또한, 본 발명에 의한 상기 화학식 (I)의 화합물은 세펩 고리의 3-위치에 치환된 비닐기의 구조가, 하기 화학식 (Ia), (Ib)에서 볼 수 있는 바와 같이, 시스 및 트랜스의 두 가지로 가능한데, 이들은 모두 본 발명의 범위에 포함된다.



<63> X, Y, Z, Q 및 R₂는 상기에서 정의된 바와 같다.

<64> 상술한 바와 같은 본 발명의 화합물에 대한 대표적인 예로서는 하기와 같은 화합물들을 들 수 있다.

<65> 화합물 1. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실레이트.

<66> 화합물 2. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실레이트.

<67> 화합물 3. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실레이트.

<68> 화합물 4. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실레이트.

<69> 화합물 5. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-프로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실레이트.

- <70> 화합물 6. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-히드록시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <71> 화합물 7. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시카르보닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <72> 화합물 8. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-페닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <73> 화합물 9. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메틸페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <74> 화합물 10. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <75> 화합물 11. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <76> 화합물 12. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-클로로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <77> 화합물 13. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-브로모페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <78> 화합물 14. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-2-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <79> 화합물 15. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-3-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

- <80> 화합물 16. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-(피리딘-4-일)이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.
- <81> 화합물 17. 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-카르바모일이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트
- <82> 화합물 18. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.
- <83> 화합물 19. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.
- <84> 화합물 20. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.
- <85> 화합물 21. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.
- <86> 화합물 22. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-프로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.
- <87> 화합물 23. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-히드록시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.
- <88> 화합물 24.
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시카르보닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<89> 화합물 25. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-페닐이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<90> 화합물 26.
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메틸페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<91> 화합물 27.
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<92> 화합물 28. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<93> 화합물 29.
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-클로로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<94> 화합물 30.
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-브로모페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<95> 화합물 31.
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-2-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<96> 화합물 32.

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-3-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

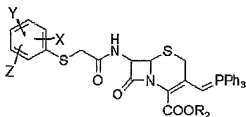
<97> 화합물 33.

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-4-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<98> 화합물 34. (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-카르바모일이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<99> 또한, 본 발명은 하기 화학식 (VI)의 일리드 화합물과 화학식 (VII)의 알데히드 화합물을 염기와 유기 용매 존재 하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)로 표시되는 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 대한 제조 방법을 제공한다.

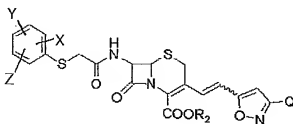
<100>



(VI)



(VII)

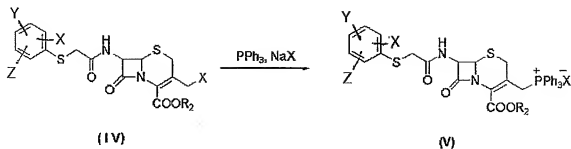


(I)

- <101> 상기 화학식들에서 X, Y, Z, R₂ 및 Q는 상기에서 정의된 바와 같다.
- <102> 이하, 이러한 본 발명에 의한 화합물의 제조 방법을 좀 더 상술하면, 상기 본 발명의 화합물은 종래부터 널리 알려진 위티히(Wittig) 반응을 통하여, 상기 화학식 (VI)의 화합물 중 세켄 고리의 3-위치에 (3-치환 이소옥사졸-5-일)비닐기를 치환시킴으로써 제조될 수 있는 바, 이러한 본 발명의 제조 방법에 있어서, 염기로는 종래부터 위티히 반응에서 쓰여온 염기를 모두 사용할 수 있으나, 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산수소 나트륨, 알칼리 금속 히드라이드, 알칼리금속 아미드, 알칼리금속 히드록사이드, 알칼리금속 아세테이트, 트리-(저급)알킬벤질아민, N-저급 알킬모르폴린, N,N-(저급)알킬벤질아민 및 N,N-디-(저급)알킬아닐린으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 염기를 사용한다.
- <103> 또한, 상기 제조 방법에서는 물, 아세톤, 디옥산, 아세트니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트 및 N,N-디메틸포름아미드로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 용매를 사용함이 바람직하며, 반응 온도는 일반적으로 -40℃ ~ 25℃ 범위로 함이 바람직하다.
- <104> 그리고, 상기 본 발명의 제조 방법에서 반응물로 사용되는 화학식 (VI)의 화합물은, 하기 반응식 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 일반식 (IV)의 화합물을 용매 하에서, 트리알킬포스핀(예를 들어, 트리페닐포스핀 또는 트리부틸포스핀) 및 할로겐화나트륨 또는 할로겐화칼륨(예를 들어, 요오드화 나트륨, 염화 나트륨, 요오드화 칼륨 또는 염화 칼륨)과 반응시킴으로써 화학식 (V)의 포스포늄 염 화합물을 제조한 후, 반응식 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 이를 다시 염기로 처리함으로써 제조할 수 있다.

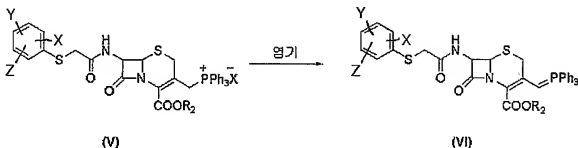
<105> [반응식 1]

<106>



<107> [반응식 2]

<108>

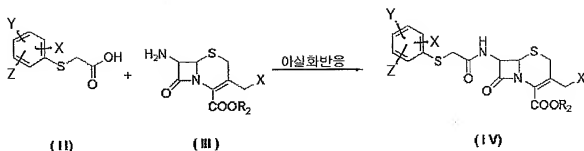


<109> 상기 식에서, X, Y, Z, R_2 는 상기에서 정의된 바와 같으며, X는 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

<110> 상기 반응식 1로 표시되는 화학식 (V)의 제조 과정에 있어서, 용매로는 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트 또는 N, N-디메틸포름아미드 등이 바람직하게 사용될 수 있고, 이 중에서도, 아세톤이 특히 바람직하게 사용될 수 있다. 또한, 상기 화학식 (V)의 제조 반응은 $-20\sim 25^\circ\text{C}$ 의 온도에서 반응이 수행될 수 있으며, $10\sim 25^\circ\text{C}$ 의 온도에서 반응을 수행함이 바람직하다.

<111> 또한, 상기 반응식 1로 나타나는 제조 방법에 있어서, 반응물로 사용되는 화학식 (IV)의 화합물은, 하기 반응식 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 일반식 (II)로 표시되는 카복실산 화합물을 일반식 (III)의 세팔로스포린 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<112>



[반응식 3]

<113> 상기 식에서, X, Y, Z, R₂ 및 X는 상기에서 정의된 바와 같다.

<114> 상기 화학식 (IV)의 제조 과정에 있어서, 일반식 (II)의 카르복실산 화합물과 일반식 (II)의 세팔로스포린 화합물과의 아실화 반응은 통상적인 반응 공정을 거친다. 이 때, 반응 용매로는 물, 아세톤, 디옥산, 아세트니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드 또는 피리딘이 바람직하게 사용될 수 있다.

<115> 또한, 상기 아실화 반응은 유기 염기나 무기 염기의 존재 하에서 진행될 수 있는 바, 사용 가능한 염기의 예로는 알칼리금속 히드록시드, 알칼리금속 아세테이트, 트리-(저급)알킬아민, 피리딘, N-저급알킬모르폴린, N,N-(저급)알킬벤질아민 또는 N,N-디-(저급)알킬아닐린을 들 수 있으며, 반응온도는 일반적으로 -40~25℃가 바람직하다.

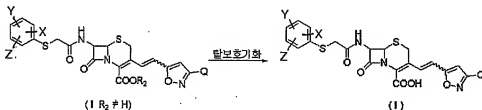
<116> 그리고, 상기과 같은 아실화 반응에서는 일반식 (II)의 화합물들을 활성화해야 하는데, 이를 위해 사용되는 활성화 유도체로는 아실 할라이드, 아실 아지드, 활성화 에스테르, 활성화 아미드 또는 산 무수물(예를 들면, 대칭형이거나 혼합형의 무수물)을 들 수 있다. 이 때, 산 무수물을 이루는 화합물들로서는 무기산(예를 들어, 인산, 황산, 할로겐산 등) 또는 유기산(예를 들면, 알칸산, 아탈칸산, 알킬술폰산, 아릴술폰산)을 들 수 있다. 또한, 결합보조제를 사용하여, 아실화 반응을 일으킬 수 있는데, 예를 들면, N,N-디시클로헥실카르보디이미드, N-시클로헥실-N-(4-디에틸아미노시클로헥실)카르보디이미드, N,N-카르보닐비스(2-메틸이미다졸), 에틸

폴리포스페이트, 포스포러스 트리클로리드, 티오닐 클로리드, 옥살릴 클로리드 또는 트리페닐 포스핀 등의 결합 보조제를 사용하여 아실화 반응을 일으킬 수 있다.

<117> 이와 같은 방법으로, 상기 화학식 (I)의 구조를 가지는 본 발명의 화합물이 최종 제조될 수 있는 바, 다만, 이러한 화합물로부터 카르복시기의 보호기를 제조할 필요가 있는 경우에는, 하기 반응식 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 보호기가 도입되어 있는 본 발명의 화합물을 산 존재 하에서 반응시킴으로써, 보호기가 제거된 최종 생성물을 얻을 수 있다.

<118> [반응식 4]

<119>



<120> 상기 식에서, X, Y, Z, R_2 및 Q는 상기에서 정의된 바와 같다.

<121> 이 때에 사용되는 산은 아세트산, 포름산, 트리플루오로아세트산 또는 염화알루미늄과 같은 루이스 산이 바람직하며, 그 첨가량은 화학식 (I)의 세파로스포린 화합물에 대해 당량으로 1 ~ 1000배의 양이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 5 ~ 100배가 사용된다. 또한, 상기 보호기 제거 반응은 일반적으로 $-10 \sim 25^\circ\text{C}$ 의 온도에서 진행된다.

<122> 상기의 방법으로 제조된 화학식 (I)의 화합물은 재결정화, 이온 영동법, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 또는 이온 교환 수지 크로마토 그래피와 같은 여러가지 방법을 통하여, 고순도로 정제될 수 있다.

- <123> 또한, 필요에 따라, 상기 본 발명의 화합물에서, R_2 에 "카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 작용기" 등을 도입함으로써, 경구제 또는 주사제 등의 형태로 투여되어 생체 내에서 항생제로서의 활성을 가지는 카르복시 유도체의 형태로써 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 바, 이러한 카르복시 유도체의 제조는 에스테르를 만드는 통상의 반응 방법을 통하여 진행할 수 있으며, 그 구체적인 예는 하기의 실시예 5에 기재된 바와 같다.
- <124> 본 발명은 또한, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염과 제약용 담체를 포함하여 구성되는 항생제 조성물을 제공한다.
- <125> 본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 주사용 제제 및 경구용 제제 등의 형태로 투여될 수 있는데, 이러한 제제 형태는 공지된 담체와 부형제를 이용하는 공지의 방법으로 제조될 수 있다. 제제 형태는 오일 또는 수성 매질 중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태일 수 있으며, 통상의 분산제, 현탁제 또는 안정화제를 함유할 수 있다. 또한, 예를 들어, 무균 처리되거나, 발열 물질이 제거된 물로, 사용 전에 녹여 사용하는 건조 분말의 형태일 수도 있다. 상기 화학식 (I)의 화합물은 또한 코코아버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌약 기제를 사용하여 좌약으로 제제화될 수도 있다.
- <126> 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 입제가 가능하며, 정제 및 환제는 장용피제로써 제조될 수도 있다. 또한, 고체 투여 형태는 상기 화학식 (I)의 활성 화합물을 슈크로오즈, 락토오즈, 전분 등과 같은 하나 이상의 불활성 희석제 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 붕해제, 결합제 등과 같은 담체와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다.
- <127> 필요에 따라, 본 발명의 화합물은 페니실린 또는 다른 세팔로스포린계 항생제와 조합하여 투여될 수 있다.

<128> 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 통하여, 본 발명을 더욱 상세히 설명하기로 한다. 다만, 이에 따라 본 발명의 권리 범위가 정해지는 것은 아니며, 다만 하나의 예시로 제시된 것이다.

<129> 참고예 1 : 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세팸-4-카르복실레이트의 제조[화학식 (IV)의 화합물에 대한 제조 공정예]

<130> (6R,7R)-7-아미노-3-클로로메틸-3-세팸-4-카르복실레이트 히드로클로리드 4.05g(10mmol)을 메틸렌 클로리드 80mL에 현탁시킨 후 0℃로 냉각한다. 이 용액에 2.1mL(12mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민을 가하고, 10분간 교반한 후, 페닐티오아세트 클로리드 1.8mL (12mmol)을 가하고, 30분간 교반한다. 이후, 이러한 용액을 물, 포화 소금물로 씻어준 다음, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과, 감압 증류하여, 목적 화합물인 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세팸-4-카르복실레이트 5.13g (98.6%)을 얻었다.

<131> ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, δ): 7.56 (d, 1H), 7.29 (m, 7H), 6.90 (d, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (dd, 2H)

<132> 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세팸-4-카르복실레이트의 제조

<133> 상기 참고예 1의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로써 페닐티오아세틸 클로리드 대신 3,4-디클로로벤젠티올 2.15g (12mmol)을 사용하여 표제의 화합물 4.93g(85%)을 얻었다.

<134> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.45 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.90 (d, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (dd, 2H)

<135> 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐) 티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조

<136> 상기 참고예 1의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로써 페닐티오아세틸 클로리드 대신 3,5-디메틸티오페놀 1.63ml (12mmol)을 사용하여 표제의 화합물 4.9g(87%)을 얻었다.

<137> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.45 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.90 (d, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (dd, 2H)

<138> 참고예 2 : 파라-메톡시벤질

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-트리페닐포스포니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드의 제조(화학적 (V)의 화합물에 대한 제조 공정예).

<139> 상기 참고예 1에서 제조된, 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 2.60g (5mmol)을 아세톤 100mL에 녹이고, 트리페닐포스핀 1.57g (6mmol)과 요오드화 나트륨 0.90mg (6mmol)을 가하여 실온에서 2 시간 교반한다. 이 용액을 감압 증류하여 농축하고 진공 건조하여 목적 화합물인 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-트리페닐포스피니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드 4.15g (95.0%)을 얻었다.

<140> 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-트리페닐포스피니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드의 제조

<141> 상기 참고예 2의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로써 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트를 사용하여 표제의 화합물 4.4g(96%)을 얻었다.

<142> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.85 (d, 2H), 7.60 (m, 20H), 6.90 (d, 2H), 5.90 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (dd, 2H)

<143> 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐)티오아세트아미도-3-트리페닐포스피니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드의 제조

<144> 상기 참고예 2의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로서 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐)티오아세트아미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카르복실레이트를 사용하여 표제의 화합물 4.18g(95%)을 얻었다.

<145> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.85 (d, 2H), 7.60 (m, 20H), 6.90 (d, 2H), 5.90 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (dd, 2H), 2.2(s, 6H)

<146> 실시예 1 : 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조[화학식 (I)의 화합물에 대한 제조 공정예; 이하의 실시예는 모두 화학식 (I)의 제조에 관한 것이다.]

<147> 참고예 2에서 제조된, 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-트리페닐포스 피니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드 437mg (0.5mmol)과 3-메틸이소옥사졸-5-카르브알데히드 56mg (0.5mmol)를 메틸렌 클로리드 5ml에 현탁시킨 후, 1mL의 5% 탄산수소나트륨 수용액을 가한다. 실온에서 5시간 교반하고, 이 용액을 물, 포화 소금물로 씻어준 후, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 여과, 감압 증류하여 농축한다. 이 잔여물을 판 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 : 헥산 = 1 : 2)로 정제하여 목적 화합물 195 mg (70.1%)을 얻었다.

<148> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.50 (d, 2H), 7.32 (m, 7H), 6.87 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.16 (d, 2H), 5.04 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.42 (dd, 2H), 2.82 (s, 3H)

<149> 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조

<150> 상기 실시예 1의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로서 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-트리페닐포스피니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드를 사용하여 표제의 화합물 0.24g(81%)을 얻었다.

<151> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.50 (d, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.87 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.16 (d, 2H), 5.04 (d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.71(q, 2H), 3.42(dd, 2H), 2.82(s, 3H)

<152> 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐)티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트의 제조

<153> 상기 실시예 1의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로서 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐)티오아세트아미도-3-트리페닐포스피니움메틸-3-세펜-4-카르복실레이트 요오드를 사용하여 표제의 화합물 0.22g(80%)을 얻었다.

<154> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 7.50 (d, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.87 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.85 (dd, 1H), 5.16 (d, 2H), 5.04 (d, 1H), 3.81(s, 3H), 3.71(q, 2H), 3.42(dd, 2H), 2.82(s, 3H), 2.2(s, 6H)

<155> 실시예 2

<156> 상기 실시예 1 과 같은 제조방법으로, 3-메틸이소옥사졸-5-카르보알데히드 대신에, 해당하는 카르보알데히드를 사용하여 다음의 화합물들을 제조하였다.

<157> 1) 파라-메톡시벤질

(6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<158> 2) 파라-메톡시벤질

(6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트

<159> 3) 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시이소옥사졸 -5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<160> 4) 파라-메톡시벤질

(6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-프로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트

<161> 5) 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-히드록시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<162> 6) 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시카르보닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<163> 7) 파라-메톡시벤질

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-페닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<164> 8) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메틸페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<165> 9) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<166> 10) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<167> 11) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-클로로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<168> 12) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-브로모페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<169> 13) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-2-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<170> 14) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-3-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<171> 15) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-4-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<172> 16) 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-카르바모일이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트.

<173> 실시예 3 : (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산의 제조

<174> 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트 164mg (0.28mmol)을 아니솔 2.1ml에 현탁시킨 후, 0℃로 냉각한다. 이 용액에 트리플루오로초산 2.1 ml를 적가하고, 0℃에서 2시간 교반한 후, 이 용액을 감압 증류하여 농축한다. 이 잔여물을 석유 에테르로 고체화 시켜 목적 화합물 81 mg (62.3%)을 얻었다.

<175> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7.43 (d, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.29 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.27 (s, 3H)

<176> (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산의 제조

<177> 상기 실시예 3의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로서 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 4-디클로로페닐)티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트를 사용하여 표제의 화합물 0.12g(80%)을 얻었다.

<178> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7.43 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.27(s, 3H)

<179> (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐)티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산의 제조

<180> 상기 실시예 3의 방법과 동일한 방법을 사용하고, 다만, 반응물로서 파라-메톡시벤질 (6R, 7R)-7-(3, 5-디메틸페닐)티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트를 사용하여 표제의 화합물 0.11g(85%)을 얻었다.

<181> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7.35 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.52 (dd, 2H), 2.27(s, 3H)

<182> 실시예 4

<183> 상기 실시예 3 과 같은 제조방법으로 해당하는 파라-메톡시벤질 에스테르로부터 다음의 화합물들을 제조하였다.

<184> 1) (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<185> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.43 (d, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.53 (dd, 2H), 2.68 (q, 2H), 1.26 (t, 3H)

<186> 2) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4- 카르
복실산.

<187> ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ) : 7.43 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.39 (d,
1H), 5.98 (s, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.52 (dd, 2H)

<188> 3) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르
복실산.

<189> ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ) : 7.43 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.75 (d,
1H), 6.40 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 3.72 (d, 2H),
3.53 (dd, 2H), 1.39 (t, 3H)

<190> 4) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르
복실산.

<191> ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ) : 7.44 (d, 2H), 7.31 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.84 (d,
1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.52 (dd, 2H)

<192> 5) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-히드록시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카
르복실산.

<193> ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, δ) : 11.30 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.64 (d,
1H), 6.37 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.59 (m, 2H)

<194> 6)
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시카르보닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복
실산.

- <195> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 11.30 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 6.64 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.59 (m, 2H)
- <196> 7) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-페닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세팸-4-카르복실산.
- <197> ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, δ) : 7.47 (m, 10H), 6.81 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 5.12 (d, 1H), 3.73 (q, 2H), 3.51 (dd, 1H)
- <198> 8) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메틸페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세팸-4-카르복실산.
- <199> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.72 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.81 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.57 (dd, 2H), 2.39 (s, 3H)
- <200> 9) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세팸-4-카르복실산.
- <201> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.76 (d, 2H), 4.42 (d, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 3.56 (dd, 2H)
- <202> 10) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세팸-4-카르복실산.

<203> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.86 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (m, 5H), 6.81 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 3.72 (d, 2H), 3.56 (dd, 2H)

<204> 11) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-클로로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세팸-4-카르복실산.

<205> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.84 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.29 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.57 (dd, 2H)

<206> 12) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-브로모페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세팸-4-카르복실산.

<207> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.81 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.56 (dd, 2H)

<208> 13) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-2-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세팸-4-카르복실산.

<209> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 8.69 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.57 (dd, 2H)

<210> 14)

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-3-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<211> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 9.15 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.56 (dd, 2H)

<212> 15)

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-4-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<213> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 8.82 (dd, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 3.74 (d, 2H), 3.61 (dd, 2H)

<214> 16) (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-카르바모일이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산.

<215> ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ) : 7.43 (d, 2H), 7.29 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 3.73 (d, 2H), 3.52 (dd, 2H)

<216> 실시예 5 : R_2 에 작용기를 도입하여 생체 내에서 항생제로서의 활성을 가지는 카르복시 유도체를 만드는 제조예

<217> (R,S)-1-1(이소프로폭시카르보닐)에틸 (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실레이트의 제조

<218> (6R, 7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펩-4-카르복실산 0.5g(0.93 mmol)을 N,N-디메틸아세트아미드 30ml에 녹인 후 온도를 -15℃--10℃로 낮춘다. 이러한 용액에 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔 0.14g(0.93mmol) 및 1-이오도에틸 이소프로필 카보메이트 100ml를 넣고 3 시간 동안 교반한다. 반응이 종결된 후, 에틸 아세테이트 100ml를 넣어 생성된 침전물을 여과하여 제거하고, 여액에 묶은 염산, 5% 탄산수소나트륨 수용액을 가한다. 상기 용액을 물, 포화 소금물로 씻어준 후, 무수 MgSO₄로 건조하고, 여과, 감압 증류하여 농축한다. 이 잔여물을 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트 : 헥산 = 3 : 2)로 정제하여 목적 화합물 450mg(85.7%)을 얻었다.

<219> ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ) : 7.43 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.29 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.73(d, 2H), 3.52(dd, 2H), 2.27(s,3H), 1.74(d, 3H), 1.35(d, 6H)

<220> 시험예 1 : 생체의 항균활성 시험

<221> 본 발명의 실시예에서 화합물들의 생체 외 항균력은, 대상 박테리아를 필러 힌튼 아가 (Mueller Hinton Agar)를 사용한 한천 희석(Agar Dilution)방법에 의해 37℃에서 18시간 배양한 후, 2 배씩 단계적으로 희석하여 접종한 평판을 일렬로 나열하고, 육안으로 관찰하여 표기

화합물의 최소발육 억제농도 (MIC, g/mL)를 정함으로써 결정하였다. 그 시험 결과를 다음의 표에 요약하였다.

<222> [표 1] : 대표적 화합물의 최소 발육 억제 농도(MIC, g/mL)

<223>	MRSA	화합물 24	화합물 28	화합물 30	세프트락심	반코마이신
1	Staphylococcus aureus 001	1.563	3.125	3.125	25.000	3.125
2	Staphylococcus aureus 002	0.007	<0.002	<0.002	3.125	1.563
3	Staphylococcus aureus 003	3.125	12.500	6.250	>100.000	0.781
4	Staphylococcus aureus 004	6.250	6.250	3.125	>10.000	0.781
5	Staphylococcus aureus 005	0.098	0.098	0.098	6.250	0.781
6	Staphylococcus aureus 006	0.013	0.013	0.004	1.563	0.781
7	Staphylococcus aureus 007	0.013	0.013	<0.002	1.563	0.781
8	Staphylococcus aureus 008	0.098	0.195	0.195	1.563	0.781
9	Staphylococcus aureus 009	0.049	0.195	0.195	6.250	0.781
10	Staphylococcus aureus 010	0.391	0.391	0.195	6.250	0.781

<224> 상기 표 1을 통하여 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 균주를 포함하는 광범위한 그람 양성균에 대하여, 우수한 항균 활성을 나타낸다.

【발명의 효과】

<225> 상기한 바와 같이, 본 발명의 세팔로스포린계 화합물은 광범위한 종류의 그람 양성균에 대하여, 우수한 항균 활성을 나타내며, 특히, 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스 균주에 대해서 뛰어난 항균 활성을 나타낼 수 있어서, 항생제로써 유용하게 사용될 수 있다.

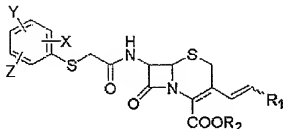
<226> 또한, 본 발명에 의하면, 상기 본 발명의 세팔로스포린계 화합물을 고수율, 고순도로 제조할 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 (1)의 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염 :

[화학식 (1)]



상기 식에서, X, Y 및 Z는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로게노알킬, C₁₋₆ 알콕시 알킬 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬을 나타내고;

R₁은 하기 화학식 (A)로 표시되는 3-위치가 치환된 이소옥사졸 화합물이며;

[화학식 (A)]



(여기서, Q는 세팔로스포린계 화합물에 유용한 치환기로써, 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 카르복시산, 에스테르, 카르바모일옥시, 카르바모일, N,N-디메틸 카르바모일, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬옥시, 할로젠이 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로고리 치환체를 나타낸다.)

R₂는 수소, 카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 기, 염을 만드는 원자 또는 카르복시기의 보호기를 나타낸다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트

파라-메톡시벤질 (6R,

7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-프로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-히드록시이소옥사졸-5-일)비닐]

]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시카르보닐이소옥사졸-5-일)

비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-페닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메틸페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-클로로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-브로모페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-2-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-3-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-4-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

파라-메톡시벤질 (6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-카르바모일이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실레이트,

(6R,7R)-7- 페닐티오아세트아미도-3-[(3-메틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에틸이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산

(6R,7R)-7- 페닐티오아세트아미도-3-[(3-메톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4- 카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7- 페닐티오아세트아미도-3-[(3-브로모이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-히드록시이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7- 페닐티오아세트아미도-3-[(3-에톡시카르보닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-페닐이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산

(6R,7R)-7- 페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메틸페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-메톡시페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-플루오로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-클로로페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(4-브로모페닐)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-2-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

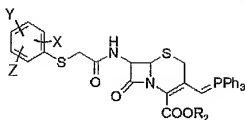
(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-3-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산,

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[[3-(피리딘-4-일)이소옥사졸-5-일]비닐]-3-세펜-4-카르복실산, 및

(6R,7R)-7-페닐티오아세트아미도-3-[(3-카르바모일이소옥사졸-5-일)비닐]-3-세펜-4-카르복실산으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나의 물질로 되는 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염.

【청구항 3】

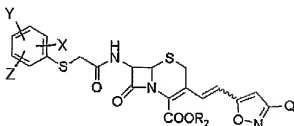
하기 화학식 (VI)의 일리드 화합물과 화학식 (VII)의 알데히드 화합물을 염기와 유기 용매 존재 하에서 반응시키는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 (I)로 표시되는 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 대한 제조 방법.



(VI)



(VII)



(I)

상기 식에서, 상기 식에서, X, Y 및 Z는 서로 같거나 다를 수 있으며, 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로게노알킬, C₁₋₆ 알콕시 알킬 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬을 나타내고;

Q 는 세팔로스포린계 화합물에 유용한 치환기로써, 수소, 할로젠, 히드록시, 메르캅토, 시아노, 카르복시, 카르복시산, 에스테르, 카르바모일옥시, 카르바모일, N,N-디메틸카르바모일, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬옥시, 할로젠이 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로고리 치환체를 나타내며;

R₂는 수소, 카르복시기의 유도체로써 에스테르를 만드는 기, 염을 만드는 원자 또는 카르복시기의 보호기를 나타낸다.

【청구항 4】

제 3 항에 있어서, 상기 염기로는 탄산나트륨, 탄산수소 나트륨, 알칼리 금속 히드ريد, 알칼리금속 아미드, 알칼리금속 히드록시드, 알칼리금속 아세테이트, 트리-(저급)알킬벤질아민, N-저급알킬모르폴린, N,N-(저급)알킬벤질아민 및 N,N-디-(저급)알킬아닐린으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 염기를 사용함을 특징으로 하는 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 대한 제조 방법.

【청구항 5】

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 용매로는 물, 아세톤, 디옥산, 아세트니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트 및 N,N-디메틸포름아미드로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상을 사용함을 특징으로 하는 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 대한 제조 방법.

【청구항 6】

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 반응 온도가 $-40^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 범위로 됨을 특징으로 하는 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염에 대한 제조 방법.

【청구항 7】

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 하기 반응식 4에서 볼 수 있는 바와 같이, 상기 화학식 (1)의 화합물을 산 존재 하에서 반응시킴으로써, 카르복시기의 보호기를 제거하는 단계를 부가

【청구항 8】

제 1 항의 세팔로스포린계 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염과 제약용 담체를 포함하여 구성되는 항생제 조성물.

